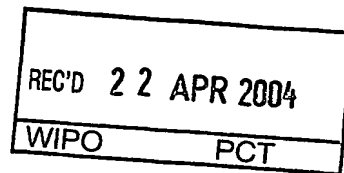


31.3.2004

7-517
WO

PCT/JP 2004/004620

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE



別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2003年 3月31日

出 願 番 号
Application Number: 特願2003-094399
[ST. 10/C]: [JP 2003-094399]

出 願 人
Applicant(s): 帝人株式会社

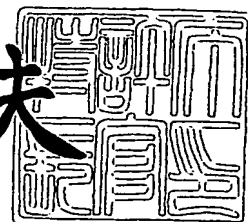
PRIORITY
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 3月 8日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



出証番号 出証特2004-3017004

【書類名】 特許願

【整理番号】 P36810

【提出日】 平成15年 3月31日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61F 2/06
A61L 27/22

【発明者】

【住所又は居所】 東京都日野市旭が丘 4 丁目 3 番 2 号 帝人株式会社 東京研究センター内

【氏名】 北蘭 英一

【発明者】

【住所又は居所】 山口県岩国市日の出町 2 番 1 号 帝人株式会社 岩国研究センター内

【氏名】 三好 孝則

【発明者】

【住所又は居所】 東京都日野市旭が丘 4 丁目 3 番 2 号 帝人株式会社 東京研究センター内

【氏名】 兼子 博章

【発明者】

【住所又は居所】 東京都日野市旭が丘 4 丁目 3 番 2 号 帝人株式会社 東京研究センター内

【氏名】 鷺見 芳彦

【特許出願人】

【識別番号】 000003001

【氏名又は名称】 帝人株式会社

【代理人】

【識別番号】 100099678

【弁理士】

【氏名又は名称】 三原 秀子

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 010250

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0203001

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 円筒体およびその製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 目付け量が $1 \sim 50 \text{ g/m}^2$ の繊維構造体よりなり、膜厚が $0.05 \text{ mm} \sim 0.2 \text{ mm}$ 、 $0.5 \text{ mm} \sim 50 \text{ mm}$ の径を有する円筒体であって、蛇腹の間隔が 2 mm 以下でかつ蛇腹の深さが $0.1 \text{ mm} \sim 10 \text{ mm}$ である蛇腹部を有することを特徴とする円筒体。

【請求項 2】 前記繊維構造体が生分解性ポリマーよりなることを特徴とする請求項 1 記載の円筒体。

【請求項 3】 前記繊維構造体が脂肪族ポリエステルよりなることを特徴とする請求項 2 記載の円筒体。

【請求項 4】 前記脂肪族ポリエステルが、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリカプロラクトンまたは、それらの共重合体よりなることを特徴とする請求項 3 記載の円筒体。

【請求項 5】 前記繊維構造体の平均繊維径が $0.05 \sim 50 \mu\text{m}$ であることを特徴とする請求項 1 ～ 4 のいずれかに記載の円筒体。

【請求項 6】 脂肪族ポリエステルの揮発性溶媒に溶解した溶液を製造する段階と、前記溶液を静電紡糸法にて紡糸する段階、コレクタ上に累積される繊維構造体を得る段階および前記繊維構造体を 2 mm 以下の間隔で蛇腹部を有する円筒体に成型する段階を含む、目付け量が $1 \sim 50 \text{ g/m}^2$ の繊維構造体よりなり、蛇腹の間隔が 2 mm 以下でかつ蛇腹の深さが $0.01 \text{ mm} \sim 0.1 \text{ mm}$ である蛇腹部を有する円筒体の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、目付け量が $1 \sim 50 \text{ g/m}^2$ の繊維構造体よりなり、膜厚が $0.05 \text{ mm} \sim 0.2 \text{ mm}$ 、蛇腹の間隔が 2 mm 以下でかつ蛇腹の深さが $0.1 \text{ mm} \sim 10 \text{ mm}$ である蛇腹部を有する円筒体、およびその製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】

近年、大きく損傷したりまたは失われた生体組織と臓器の治療法の1つとして、細胞の分化、増殖能を利用し元の生体組織及び臓器に再構築する技術である再生医療の研究が活発になってきている。神経再生もそのひとつであり、神経組織が切断された患者の神経欠損部に人工材料からなるチューブで断端間を架橋し、神経組織を誘導する研究が行われている。チューブとしては、シリコン、ポリウレタン、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリカプロラクトン、その共重合体または複合体からなり、その内面にコラーゲンやラミニンをコーティングしたものが用いられている。

【0003】

また血管再生においては、人工材料チューブとして、ポリテトラフルオロエチレン、ポリエステル、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリカプロラクトン、その共重合体または複合体からなり、その内面にゼラチン、アルブミン、コラーゲン、ラミニンをコーティングしたものが用いられている。

【0004】

特開平8-333661号公報（特許文献1）には、合成樹脂からなる人工血管基材の内腔面に、直接、又はゼラチンもしくはコラーゲンを塗布し架橋剤で固定した上に、水溶性エラスチンをコアセルベーション（凝集）させ架橋剤により固定した人工血管が記載されている。

【0005】

また特開平9-173361号公報（特許文献2）には、合成樹脂からなる人工血管基材の内腔面に、アルブミンを塗布し、加熱するか又は加熱後更に架橋剤で架橋して構築したアルブミン層上に水溶性エラスチンをコアセルベーション（凝集）させ架橋剤により固定した人工血管が記載されている。

【0006】

しかし、このような人工血管の基材として合成樹脂を平織りもしくはメリヤス織りににして管状としたもの、また合成樹脂を繊維状にしマンドレル上に巻取り積層して不織布の管状としたもの、合成樹脂に粒状の塩化ナトリウム等の水溶液を加え押し出し成形によって管状としたもの等が記載されているが、いずれも人工

血管の基材となるチューブとして伸縮性に乏しくかつヤング率（弾性率）も十分ではない。

【0 0 0 7】

その他、特殊な形状を付与することで伸縮性を改善する工夫として特開平 5 - 2 3 3 6 2 号公報（特許文献 3）には人工血管として経糸および緯糸としてポリエステル超極細繊維からなるマルチフィラメント糸を用いて袋織りすることにより得られたシームレスチューブを蛇腹加工した人工血管が示されている。

【0 0 0 8】

また特開平 8 - 7 1 0 9 3 号公報（特許文献 4）繊維材料を原料とした円錐状布製血管補綴物にプリーツを付与する工夫などが開示されている。

【0 0 0 9】

前述のシリコン、ポリウレタン、ポリテトラフルオロエチレン、ポリエステルは、生体吸収性が無いために長期安全性の問題、さらに再生した神経や血管を圧迫または阻害する問題がある。また、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリカプロラクトンまたはその共重合体は、生体吸収性はあるもののヤング率（弾性率）および伸縮性に問題があり、再生した神経や血管を圧迫または阻害する問題がある。つまり現時点においては、生体吸収性、ヤング率（弾性率）、伸縮性に優れたチューブは知られていない。

【0 0 1 0】

これらの問題を解決するために、コラーゲンなどの弾性素材とポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリカプロラクトン、またはその共重合体からなる支持基材との複合化が考えられるが、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリカプロラクトン、またはその共重合体には伸縮性がないために、コラーゲンの弾性が損なわれ、生体内での使用が制限される。つまり、現時点において伸縮性に優れた、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリカプロラクトン、またはその共重合体からなる支持基材は知られていない。

【0 0 1 1】

【特許文献 1】

特開平 8 - 3 3 3 6 6 1 号公報

【 0 0 1 2 】

【特許文献 2】

特開平 9 - 1 7 3 3 6 1 号公報

【 0 0 1 3 】

【特許文献 3】

特開平 5 - 2 3 3 6 2 号公報

【 0 0 1 4 】

【特許文献 4】

特開平 8 - 7 1 0 9 3 号公報

【 0 0 1 5 】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、人工血管の基材となるチューブとして伸縮性に富みかつヤング率（弾性率）も十分である基材を提供することである。

【 0 0 1 6 】

さらに詳しくは該チューブが生体吸収性を有する高分子化合物である基材を提供することである。

【 0 0 1 7 】

【課題を解決するための手段】

本発明は以下のとおりである。

1. 目付け量が $1 \sim 50 \text{ g/m}^2$ の繊維構造体よりなり、膜厚が $0.05 \text{ mm} \sim 0.2 \text{ mm}$ 、 $0.5 \text{ mm} \sim 50 \text{ mm}$ の径を有する円筒体であって、蛇腹の間隔が 2 mm 以下でかつ蛇腹の深さが $0.1 \text{ mm} \sim 10 \text{ mm}$ である蛇腹部を有することを特徴とする円筒体。
2. 前記繊維構造体が生分解性ポリマーよりなることを特徴とする 1. 記載の円筒体。
3. 前記繊維構造体が脂肪族ポリエステルよりなることを特徴とする 2. 記載の円筒体。
4. 前記脂肪族ポリエステルが、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリカプロラクトンまたは、それらの共重合体よりなることを特徴とする 3. 記載の円筒体。

5. 前記繊維構造体の平均繊維径が $0.05 \sim 50 \mu\text{m}$ であることを特徴とする
1. ～ 4. 記載の円筒体。

6. 脂肪族ポリエステルを揮発性溶媒に溶解した溶液を製造する段階と、前記溶液を静電紡糸法にて紡糸する段階、コレクタ上に累積される繊維構造体を得る段階および前記繊維構造体を蛇腹部を有する円筒体に成型する段階、およびコレクタ上に累積される繊維構造体を得る段階を含む、蛇腹部を有する円筒体の製造方法。

【0018】

【発明の実施の形態】

以下、本発明について詳述する。なお、これらの実施例等および説明は本発明を例示するものであり、本発明の範疇に属し得ることは言うまでもない。

【0019】

本発明で使用されている繊維構造体とは、単数または複数の繊維が積層され、集積されて形成された3次元の構造体を挙げる。構造体の形態としては、例えば不織布、織布、編布、メッシュ、糸などが挙げられる。

【0020】

本発明で使用されている繊維構造体は、脂肪族ポリエステルからなる。

【0021】

脂肪族ポリエステルとしては、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、乳酸－グリコール酸共重合体、ポリカプロラクトン、ポリブチレンサクシネート、ポリエチレンサクシネートおよびこれらの共重合体などが挙げられる。これらのうち、脂肪族ポリエステルとしては、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、乳酸－グリコール酸共重合体、ポリカプロラクトンが好ましく、特にポリ乳酸、ポリカプロラクトンが好ましい。

【0022】

本発明の繊維構造体は、目付け量が $1 \sim 50 \text{ g/m}^2$ であり、 1 g/m^2 以下であると構造体を形成できず好ましくない。また、 50 g/m^2 以上であるとチューブに成型した際、伸縮性を損なうため好ましくない。より好ましい目付け量は $5 \sim 30 \text{ g/m}^2$ であり、特に好ましい目付け量は $5 \sim 20 \text{ g/m}^2$ である。

【0023】

本発明の繊維構造体は、0.5mm～50mmの径を有する円筒体であって、蛇腹の間隔が2mm以下でかつ蛇腹の深さが0.1mm～10mmである蛇腹部を有するものであり、2mm以上であるとチューブに成型した際、伸縮性を損なうために好ましくない。より好ましい蛇腹部の間隔は1mm以下である。

【0024】

本発明の繊維構造体は平均繊維径が0.05～50 μ mである繊維より形成される。0.05 μ m以下であると、該繊維構造体の強度が保てないため好ましくない。また平均繊維径が50 μ mより大きいと、チューブに成型した際伸縮性が低減し弾性率を損なう可能性があるため好ましくない。より好ましい平均繊維径は0.2～25 μ mであり、特に好ましい平均繊維径は0.2～20 μ mである。なお繊維径とは繊維断面の直径を表す。

【0025】

本発明の繊維構造体の機械特性は、ヤング率が $1 \times 10^2 \sim 1 \times 10^7$ Pa、降伏伸度が20%以上が好ましい。ヤング率が 1×10^2 以下、 2×10^7 以上または降伏伸度が20%以下であると、弾性及び伸縮性に問題があり、再生した神経や血管を圧迫または阻害する問題がある。

【0026】

本発明の繊維構造体を製造する方法としては、静電紡糸法、スパンボンド法、メルトブロー法、フラッシュ紡糸法等が挙げられる。その中でも、静電紡糸法が好ましい。

【0027】

静電紡糸法では脂肪族ポリエステルを揮発性溶媒に溶解した溶液を電極間で形成された静電場中に吐出し、溶液を電極に向けて曳糸し、形成される繊維状物質を捕集することによって得ることができる。繊維状物質とは既に溶液の溶媒が留去され、繊維構造体となっている状態のみならず、いまだ溶液の溶媒を含んでいる状態も示している。本発明で用いられる電極は、金属、無機物、または有機物のいかなるものでも導電性を示しさえすれば良い。また、絶縁物上に導電性を示す金属、無機物、または有機物の薄膜を持つものであっても良い。本発明におけ

る静電場は一对又は複数の電極間で形成されており、いずれの電極に高電圧を印加しても良い。これは例えば電圧値が異なる高電圧の電極が2つ（例えば15kVと10kV）と、アースにつながった電極の合計3つの電極を用いる場合も含み、または3本を超える数の電極を使う場合も含むものとする。

【0028】

本発明における脂肪族ポリエステル溶液中の脂肪族ポリエステルの濃度は、1～30重量%であることが好ましい。脂肪族ポリエステルの濃度が1重量%より小さいと、濃度が低すぎるため繊維構造体を形成することが困難となり好ましくない。また、30重量%より大きいと得られる繊維構造体の繊維径が大きくなり好ましくない。より好ましい脂肪族ポリエステルの濃度は2～20重量%である。

【0029】

本発明で溶液を形成する揮発性溶媒とは、脂肪族ポリエステルの溶解し常圧での沸点が200℃以下であり、27℃で液体である物質である。

【0030】

具体的な揮発性溶媒としては、例えば塩化メチレン、クロロホルム、アセトン、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、トルエン、テトラヒドロフラン、1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロイソプロパノール、水、1,4-ジオキサン、四塩化炭素、シクロヘキサン、シクロヘキサノン、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリルなどが挙げられる。これらのうち、脂肪族ポリエステルの溶解性等から、塩化メチレン、クロロホルム、アセトンが特に好ましい。

【0031】

これらの溶媒は単独で用いても良く、複数の溶媒を組み合わせても良い。また、本発明においては、本目的を損なわない範囲で、他の溶媒を併用しても良い。

【0032】

該溶液を静電場中に吐出するには、任意の方法を用いることが出来る。例えば、一例として図1を用いて以下説明する。溶液2をノズルに供給することによって、溶液を静電場中の適切な位置に置き、そのノズルから溶液を電界によって曳

糸して繊維化させる。このためには適宜な装置を用いることができ、例えば注射器の筒状の溶液保持槽 3 の先端部に適宜の手段、例えば高電圧発生器 6 にて電圧をかけた注射針状の溶液噴出ノズル 1 を設置して、溶液をその先端まで導く。接地した繊維状物質捕集電極 5 から適切な距離に該噴出ノズル 1 の先端を配置し、溶液 2 が該噴出ノズル 1 の先端を出るときにこの先端と繊維状物質捕集電極 5 の間にて繊維状物質を形成させる。

【0033】

また当業者には自明の方法で該溶液の微細滴を静電場中に導入することもできる。一例として図 2 を用いて以下に説明する。その際の唯一の要件は液滴を静電場中に置いて、繊維化が起りうるような距離に繊維状物質捕集電極 5 から離して保持することである。例えば、ノズル 1 を有する溶液保持槽 3 中の溶液 2 に直接、直接繊維状物質捕集電極に対抗する電極 4 を挿入しても良い。

【0034】

該溶液をノズルから静電場中に供給する場合、数個のノズルを用いて繊維状物質の生産速度を上げることもできる。電極間の距離は、帯電量、ノズル寸法、紡糸液流量、紡糸液濃度等に依存するが、10 kV 程度のときには 5 ~ 20 cm の距離が適当であった。また、印加される静電気電位は、一般に 3 ~ 100 kV、好ましくは 5 ~ 50 kV、一層好ましくは 5 ~ 30 kV である。所望の電位は任意の適切な方法で作れば良い。

【0035】

上記説明は、電極がコレクタを兼ねる場合であるが、電極間にコレクタとなる物を設置することで、電極と別にコレクタを設けることが出来る。またコレクタの形状を選択することで、シート、チューブが得られる。さらに、例えばベルト状物質を電極間に設置してコレクタとすることで、連続的な生産も可能となる。本発明においては、該溶液をコレクタに向けて曳糸する間に、条件に応じて溶媒が蒸発して繊維状物質が形成される。通常室温であればコレクタ上に捕集されるまでの間に溶媒は完全に蒸発するが、もし溶媒蒸発が不十分な場合は減圧条件下で曳糸しても良い。また、曳糸する温度は溶媒の蒸発挙動や紡糸液の粘度に依存するが、通常は、0 ~ 50℃である。そして繊維状物質がコレクタ上に

集積されて繊維構造体が製造される。

【0036】

本発明の円筒体を製造する方法は、特に限定されないが、上記静電紡糸法のコレクタとして鏡面仕上げされていない心棒を用いると、該円筒体を簡便に製造することが出来、好ましい。すなわち、上記静電紡糸法により心棒上に所定の目付け量となるまで繊維構造体を形成し、適度な摩擦を維持しながら該心棒から繊維構造体を取り外すことにより、蛇腹部を有する円筒体を簡便に得ることが出来る。

【0037】

心棒の表面粗さは好ましくは0.2-S以上であり、より好ましくは1.5～400-Sである。

【0038】

このように適度な表面粗さを有する心棒から繊維構造体を取り外すとき、繊維構造体の一端のみに応力をかけることが好ましい。繊維構造体の一端を固定しておき、心棒をその固定端の方向に引き抜くことで一端のみに応力をかけることが出来る。

【0039】

また、静電紡糸法により心棒上に繊維構造体を形成する際、該心棒を円周方向に回転させることが、均質な円筒体を形成するために好ましい。

【0040】

本発明によって得られる円筒体は、単独で用いても良いが、取扱性やその他の要求事項に合わせて、他の部材と組み合わせて使用しても良い。例えば、該円筒体をコラーゲン等の弾性体に組み合わせることにより、弾性と強度を最適化した部材を作成することも出来る。

【0041】

【発明の効果】

本発明は目付け量が $1 \sim 50 \text{ g/m}^2$ の繊維構造体よりなり、 $0.5 \text{ mm} \sim 50 \text{ mm}$ の径を有する円筒体であって、蛇腹の間隔が 2 mm 以下でかつ蛇腹の深さが $0.1 \text{ mm} \sim 10 \text{ mm}$ である蛇腹部を有することにより、従来にない伸縮性を

有する成型体を提供することができる。この成型体は、血管および神経再生における人工材料として有用である。

【0042】

【実施例】

以下の実施例により、本発明の詳細をより具体的に説明する。しかし、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

【0043】

本実施例に使用したポリ乳酸 (L a c t y 9 0 3 1) は島津製作所 (株)、塩化メチレン (特級) は和光純薬工業 (株) 製を使用した。

【0044】

【実施例 1】

ポリ乳酸 1 g、塩化メチレン 8 g を室温 (25℃) で混合しドープを作製した。図 2 に示す装置を用いて、該溶液を毎分 60 回転する繊維状物質捕集電極 5 (直径 2 mm, 長さ 200 mm、表面粗さ 70- μ m) に 5 分間吐出した。このとき、捕集電極 5 を円周方向に 150 rpm で回転させた。噴出ノズル 1 の内径は 0.8 mm、電圧は 12 kV、噴出ノズル 1 から繊維状物質捕集電極 5 までの距離は 10 cm であった。繊維状物質捕集電極 5 上に捕集した繊維構造体の一端を指で抑えて固定し、繊維状物質捕集電極 5 を指で抑えて固定した側に引き抜くことでポリ乳酸チューブを得た。得られたポリ乳酸チューブは、直径 2 mm, 長さ 20 mm、目付け量は 20 g/m²、蛇腹部の間隔は 0.5 mm 蛇腹の深さは 0.1 mm であった。得られた成型体については、DIN 53507、53504 を参考に、テンシロン装置 (INSTRON) を用いてヤング率および降伏伸度の測定を行った。結果は表 1 に示す。

【0045】

【表 1】

各種素材の物性値

	材料	目付け量 (g/m ²)	蛇腹部の間隔 (mm)	ヤング率 (MPa)	降伏伸度 (%)
実施例 1	ポリ乳酸	20	0.5	2	50
実施例 2	〃	40	0.5	3	30
比較例 1	ポリ乳酸	100	0.5	17	5
比較例 2	〃	20	3.0	100	10

【0046】

[実施例 2]

目付け量を 40 g/m²とする以外は、実施例 1 と同様の処理を行なった。

【0047】

[比較例 1]

目付け量を 100 g/m²とする以外は、実施例 1 と同様の処理を行なった。

【0048】

[比較例 2]

繊維状物質捕集電極 5 (直径 2 mm, 長さ 200 mm、表面鏡面仕上げ (表面粗さ 0.1- μ m 以下)) を用いた以外は実施例 1 と同様の操作を行った。得られたポリ乳酸チューブは、目付け量を 20 g/m²とし、蛇腹部の間隔が 3.0 mm 以外実施例 1 と同様の処理を行なった。

【図面の簡単な説明】

【図 1】

本発明の製造方法のなかで、紡糸液を静電場中に吐出する静電紡糸法で用いる装置の一例である。

【図 2】

本発明の製造方法のなかで、紡糸液の微細滴を静電場中に導入する静電紡糸法で用いる装置の一例である。

【図 3】

本発明の円筒体の断面図。

【符号の説明】

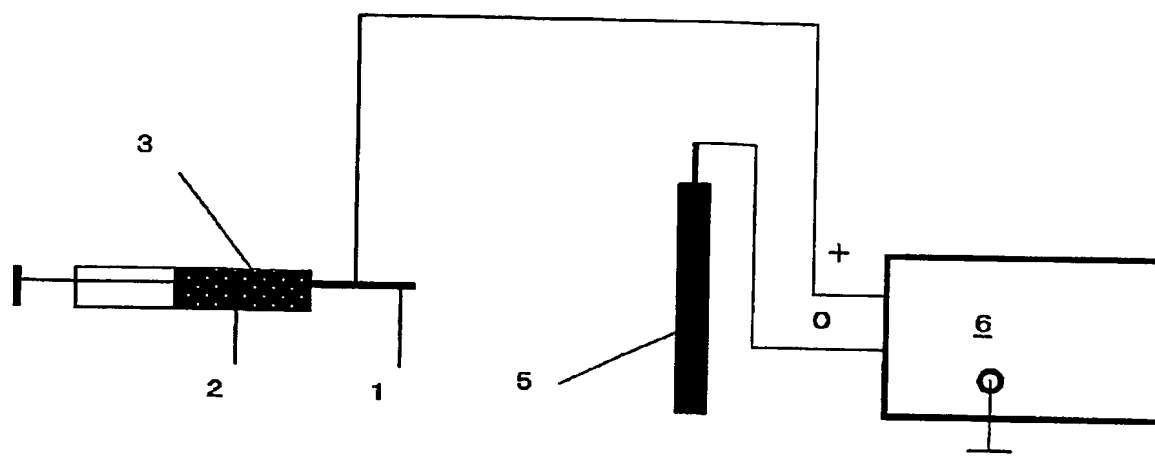
1 溶液噴出ノズル

- 2 溶液
- 3 溶液保持槽
- 4 電極
- 5 繊維状物質捕集電極
- 6 高電圧発生器
- 7 膜厚
- 8 蛇腹の間隔
- 9 深さ
- 1 0 径

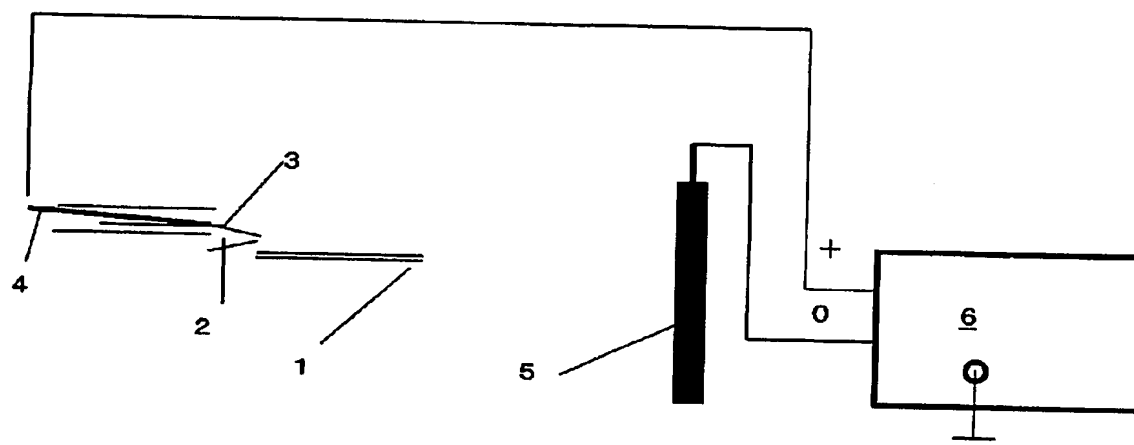
【書類名】

図面

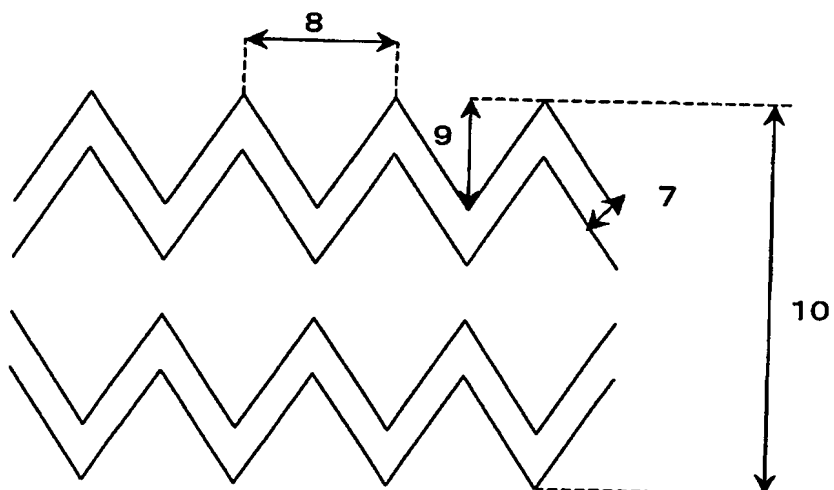
【図 1】



【図 2】



【図 3】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 人工血管の基材となるチューブとして伸縮性に富みかつ圧縮強度も十分である素材を提供することである。

【解決手段】 目付け量が $1 \sim 50 \text{ g/m}^2$ の繊維構造体よりなり、 $0.5 \text{ mm} \sim 50 \text{ mm}$ の径を有する円筒体であって、蛇腹の山と山の間隔が 2 mm 以下でかつ山と谷の深さが $0.01 \text{ mm} \sim 1 \text{ mm}$ である蛇腹部を有する円筒体を製造する。

【選択図】 図 1

特願 2003-094399

ページ: 1/E

出願人履歴情報

識別番号

[000003001]

1. 変更年月日
[変更理由]

1990年 8月28日

新規登録

住所
氏名

大阪府大阪市中央区南本町1丁目6番7号
帝人株式会社